

ARTIGO ORIGINAL

Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III

GABRIELA VILLAÇA CHAVES¹, DAIANE SPITZ DE SOUZA², SILVIA ELAINE PEREIRA³, CARLOS JOSÉ SABOYA⁴, WILZA ARANTES FERREIRA PERES⁵

¹Doutora em Clínica Médica; Nutricionista do Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Especialista em Nutrição Clínica; Residente em Nutrição Oncológica do INCA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

³Doutora em Clínica Médica; Nutricionista da Clínica Cirúrgica Carlos Saboya, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁴Doutor; Cirurgião da Clínica Cirúrgica Carlos Saboya, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁵Doutora em Clínica Médica; Professora Adjunta do Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

RESUMO

Objetivo: Investigar a associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e os marcadores de lesão e função hepática com os componentes da síndrome metabólica (SM) em indivíduos obesos classe III. **Métodos:** A população estudada foi constituída por 144 pacientes com obesidade classe III (IMC \geq 40 kg/m²). A SM foi identificada segundo o critério do NCEP ATP III, por meio da determinação do perfil lipídico, glicemia e insulina basal. Foram quantificados ainda os marcadores de função e lesão hepática. A resistência à insulina (RI) foi verificada pelo índice HOMA-IR e o diagnóstico da DHGNA por ressonância magnética. Os cálculos estatísticos foram realizados pelo programa estatístico SPSS na versão 13.0. A associação foi verificada pelo teste Mann-Whitney e qui-quadrado, com nível de significância de 5%. **Resultados:** Foi encontrada associação significativa entre o diagnóstico de SM e DHGNA ($\chi^2 = 6,84$; $p = 0,01$). Quanto aos componentes diagnósticos para SM, constatou-se associação positiva e significativa entre HDL-c ($p = 0,05$), circunferência da cintura ($p < 0,05$) e hipertensão arterial ($\chi^2 = 4,195$; $p = 0,041$) com a DHGNA. O índice HOMA-IR ($p < 0,001$) também apresentou associação positiva com a doença hepática. **Conclusão:** Constatou-se associação positiva e significativa entre DHGNA e componentes da SM em indivíduos obesos classe III, sugerindo a necessidade e importância do monitoramento desses componentes para rastreamento da DHGNA.

Unitermos: Fígado gorduroso; síndrome X metabólica; obesidade.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Association between non-alcoholic fat liver disease and liver function/injury markers with metabolic syndrome components in class III obese individuals

Objective: To investigate the association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and liver function/injury markers with components of metabolic syndrome (MS) in class III obese individuals. **Methods:** The study population consisted of 144 patients with class III obesity (body mass index [BMI] \geq 40 kg/m²). MS was diagnosed according to the National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) criteria, by determining the lipid profile, blood glucose and basal insulin. Liver function/injury markers were also quantified. Insulin resistance (IR) was measured by HOMA-IR and NAFLD diagnosis was established by magnetic resonance imaging (MRI). Statistical calculations were performed by SPSS version 13.0. The association was assessed by the Mann-Whitney and Chi-square tests, with a level of significance set at 5%. **Results:** There was a significant association between the diagnosis of MS and NAFLD ($\chi^2 = 6.84$, $p = 0.01$). As for the diagnostic components of MS, there was a positive and significant association between HDL-C ($p = 0.05$), waist circumference ($p < 0.05$) and hypertension ($\chi^2 = 4.195$, $p = 0.041$) with NAFLD. HOMA-IR ($p < 0.001$) also showed a positive association with liver disease. **Conclusion:** A positive and significant association between NAFLD and components of metabolic syndrome in class III obese individuals was observed, suggesting the need and importance of monitoring these components for NAFLD screening.

Keywords: Fatty liver; metabolic syndrome X; obesity.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Trabalho realizado no Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, e na Clínica Cirúrgica Carlos Saboya, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Artigo recebido: 10/05/2011
Aceito para publicação: 19/02/2012

Correspondência para:
Gabriela Villaça Chaves
Av. Pau-Brasil, 211-BI. J
Ilha da Cidade Universitária
Rio de Janeiro – RJ, Brasil
CEP: 21949-900
Fax: +55 (21) 2280-8343
gabrielaavc@gmail.com

Conflito de interesse: Não há.

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado quando este excede 5-10% do seu peso¹. Além de levar a alterações histopatológicas importantes, pode cursar com elevação de enzimas hepáticas e alteração na função hepática, podendo variar de esteatose a esteato-hepatite, fibrose e cirrose².

Embora diagnosticada mundialmente, possui variações na prevalência, chegando a cerca de 20-30% nos países ocidentais³. Nos Estados Unidos, país onde ¼ da população adulta é obesa, a doença incide em mais de ⅓ desses indivíduos e em mais de 90% dos obesos classe III⁴. Estima-se que 2-3% da população apresentem esteato-hepatite não alcoólica (EHNA)³.

Aproximadamente 74 a 90% dos indivíduos que são submetidos à biópsia hepática apresentam alterações por acúmulo de triacilgliceróis^{2,5}. Constata-se elevada prevalência da doença (88,7%) em obesos submetidos à cirurgia bariátrica⁶, sendo a probabilidade de desenvolvimento de esteato-hepatite aumentada na obesidade classe III, com 15 a 20% desses pacientes com diagnóstico de EHNA⁷.

Recentes estudos têm mostrado aumento da prevalência e maior incidência de doença cardiovascular (DCV) em indivíduos com DHGNA. Esses estudos mostram a esteatose hepática como fator de risco independente para o desenvolvimento dessa doença^{8,9}.

A síndrome metabólica (SM), que inclui a associação de fatores de risco para a DCV, como resistência à insulina (RI), gordura abdominal, dislipidemia, intolerância à glicose e hipertensão, tem sido frequentemente associada a alterações hepáticas mais graves¹⁰.

OBJETIVO

Investigar a associação entre DHGNA e marcadores de função e lesão hepática com os componentes da SM, em indivíduos com obesidade classe III, atendidos em clínica particular do município do Rio de Janeiro, RJ.

MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 144 indivíduos com obesidade classe III, de ambos os sexos, com média de idade 36,5 (11,7) anos, oriundos de uma clínica privada do município do Rio de Janeiro no período de janeiro a dezembro de 2006, representando cerca de 60% do atendimento total no ano. Gestantes, lactantes, indivíduos com outras doenças hepáticas além da DHGNA (sorologia positiva para hepatite B e C), com ingestão diária superior a 20 gramas de etanol ou em uso de medicamentos hepatotóxicos foram excluídos do estudo.

O diagnóstico da DHGNA foi realizado pelo teste de imagem ressonância magnética.

A classificação da obesidade classe III baseou-se nos critérios da OMS (1998)¹¹, que define o índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 40 kg/m² para diagnóstico dessa

classe de obesidade. O cálculo do IMC foi realizado a partir das medidas antropométricas peso (kg) e altura (m²)¹². Realizou-se a aferição da pressão arterial e da circunferência da cintura (CC). A aferição da CC foi feita com o paciente em pé, com abdômen relaxado, braços ao lado do corpo e pés juntos, utilizando uma fita métrica não extensível. A fita envolveu o indivíduo no maior diâmetro sagital abdominal, uma vez que se trata de indivíduo com obesidade classe III e que possui abdômen em “avental”¹³.

Para avaliação bioquímica, foi obtida amostra de sangue por punção venosa, estando o indivíduo em jejum de 12 horas. Foram avaliados o perfil lipídico, a glicemia e a insulina basal. A insulina basal foi quantificada por cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (FR-CLAE). Além disso, foram avaliados os marcadores de função hepática (albumina, bilirrubina total [BT] e tempo de protrombina ativado [TAP], este último descrito em segundos acima do controle) e de lesão hepática (aspartato aminotransferase [AST], alanina aminotransferase [ALT] e gama glutamil transpeptidase [GGT]).

A RI foi identificada pelo índice HOMA-IR¹⁴, obtido pelo cálculo: $\text{HOMA-IR} = \text{insulinemia de jejum (mU/L)} \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)} / 22,5$. Para a identificação da RI, foi utilizada a curva *receiver operating characteristic* (ROC). Para determinação do padrão ouro para aplicação na curva ROC, com subsequente identificação do valor de maior sensibilidade e especificidade da RI da presente amostra, foram utilizados os valores de referência encontrados na literatura para indivíduos adultos saudáveis¹⁵⁻¹⁸, obtendo-se o valor acima de 4.0 como ponto de corte.

O diagnóstico da SM foi realizado segundo o critério do National Cholesterol Education Program III¹⁹, o qual define a SM pela presença de pelo menos três dos seguintes componentes: CC ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres; HDL-c ≤ 40 mg/dL em homens e ≤ 50 mg/dL em mulheres; triacilgliceróis ≥ 150 mg/dL; glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL e pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg.

Os cálculos estatísticos foram realizados pelo programa SPSS na versão 13.0. A comparação das variáveis numéricas e contínuas (idade, CC, perfil lipídico, glicemia, insulina, testes de lesão e função hepática) entre os grupos com e sem DHGNA foi realizada pelo teste Mann-Whitney. Associações entre variáveis categóricas (presença ou ausência de hipertensão arterial [HAS], DHGNA, RI e SM) foram realizadas pelo teste qui-quadrado (χ^2). O coeficiente do contingente foi realizado para mensurar o grau de associação entre as variáveis categóricas DHGNA e SM. A curva ROC foi utilizada para identificar o valor de HOMA-IR mais acurado para diagnosticar a RI. Foi considerado o nível de significância de 5%.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 144 indivíduos, sendo 43 (29,4%) do sexo masculino e 101 (70,6%) do sexo feminino. A média de idade dos indivíduos foi de 36,5 (11,7) anos, variando de 19 a 64 anos.

Não houve diferença significativa entre as médias de idade ($p = 0,08$) e o IMC ($p = 0,16$) segundo o sexo. A prevalência de DHGNA no grupo estudado foi de 71%, com diagnóstico positivo em 75,0% e 69,3% de homens e mulheres, respectivamente.

Dos 144 obesos classe III estudados, 49% apresentavam SM, sendo que 81,4% dos que tinham DHGNA também apresentaram o diagnóstico da SM, mostrando significativa associação entre SM e DHGNA ($p = 0,01$) (Tabela 1). A Tabela 2 apresenta a análise comparativa entre os grupos com e sem diagnóstico de DHGNA. A média do HDL-c foi significativamente mais baixa nos pacientes com DHGNA. Com relação ao componente antropométrico da SM, a CC apresentou média significativamente maior nos indivíduos com diagnóstico de DHGNA. As médias das variáveis AST e ALT foram significativamente mais elevadas, além da média do TAPs

ter sido significativamente mais baixa neste grupo. Considerando os marcadores de lesão e função hepática entre os indivíduos com ou sem o diagnóstico de SM, foram observadas médias significativamente mais elevadas dos marcadores de lesão ALT e GGT nos indivíduos que tinham SM (Tabela 3).

Quando aplicados testes de associação para as variáveis categóricas, o único componente do perfil lipídico que se associou com a DHGNA foi o HDL-c, que esteve abaixo do valor considerado adequado pelo NCEP-ATPIII em 83,0% dos pacientes com a doença hepática ($p = 0,047$; $\chi^2 = 4,13$).

Analisando o índice HOMA-IR, constatou-se que 75,5% dos indivíduos apresentaram resistência insulínica segundo este parâmetro, sendo apenas 15% referentes aos indivíduos sem a doença ($p < 0,001$; $\chi^2 = 5,641$). Além disso, observou-se média significativamente mais elevada do referido índice nos pacientes com diagnóstico de DHGNA.

Por fim, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) também apresentou associação com a presença de DHGNA ($p = 0,041$; $\chi^2 = 4,195$), sendo que 57% dos indivíduos apresentavam o diagnóstico da doença hepática e também eram portadores de HAS.

Tabela 1 – Associação entre a presença de DHGNA e o diagnóstico de SM

	Presença de SM		Ausência de SM		p-valor	χ^2	Coeficiente de contingência
	n	%	n	%			
Presença de DHGNA	57	81,4	45	61,6	0,01	6,84	0,21
Ausência de DHGNA	13	18,6	29	38,4			

DHGNA, doença hepática gordurosa não alcoólica; SM, síndrome metabólica.

Tabela 2 – Comparação entre médias (DP) das variáveis bioquímicas, antropométricas entre os indivíduos com e sem DHGNA

Variáveis	Presença de DHGNA (n = 102)	Ausência de DHGNA (n = 42)	p-valor
	Média (DP)	Média (DP)	
CC (cm)	126,5 (15)	121,9 (11,6)	0,050
AST (U/L)	25,9 (10,2)	22,4 (14,3)	0,003
ALT (U/L)	36,5 (21,1)	27,9 (19,1)	0,003
Bilirrubina (mg/dL)	0,56 (0,22)	0,58 (0,22)	0,585
GGT (U/L)	40,9 (29,8)	45,1 (65,8)	0,452
Albumina (g/dL)	4,4 (3,5)	4,0 (0,4)	0,869
TAPs	0,24 (0,59)	0,31(0,39)	0,042
Colesterol Total (mg/dL)	201,4 (41,8)	193,7 (28,0)	0,488
Triglicerídeos (mg/dL)	151,2 (76,0)	134,3 (66,5)	0,149
HDL-c (mg/dL)	45,9 (11,20)	49,1 (8,8)	0,050
LDL-c (mg/dL)	122,1 (38,5)	113,6 (37,5)	0,578
Glicemia basal (mg/dL)	100,3 (25,4)	95,8 (23,9)	0,132
Insulina basal (μ U/mL)	20,59 (13,26)	18,57 (12,27)	0,141
HOMA-IR	4,4 (2,4)	2,4 (0,9)	0,000

DP, desvio-padrão; DHGNA, doença hepática gordurosa não alcoólica; CC, circunferência da cintura; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; GGT, gama glutamil transpeptidase; TAPs, segundos acima do controle.

Tabela 3 – Comparação entre médias (DP) das variáveis bioquímicas de função e lesão hepática entre os indivíduos com e sem SM

Variáveis	Presença de SM (n = 70)	Ausência de SM (n = 74)	p-valor
	Média (DP)	Média (DP)	
AST (U/L)	26,2 (11,1)	23,6 (12,0)	0,112
ALT (U/L)	37,7 (23,03)	30,4 (18,1)	0,022
Bilirrubina (mg/dL)	0,56 (0,20)	0,56 (0,24)	0,579
GGT (U/L)	46,1 (33,03)	38,5 (50,94)	0,006
Albumina (g/dL)	4,6 (4,3)	4,0 (0,35)	0,242
TAPs	0,26 (0,44)	0,30 (0,28)	0,057

DP, desvio-padrão; SM, síndrome metabólica; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina amino-transferase; GGT, gama glutamil transpeptidase; TAPs, segundos acima do controle.

DISCUSSÃO

A SM foi identificada 81,4% dos indivíduos acometidos por DHGNA. Ferreira *et al.*²⁰ e Soler *et al.*²¹ corroboram essa relação, uma vez que encontraram prevalência maior de SM em indivíduos com DHGNA. O crescente reconhecimento da relação entre a DHGNA com a SM vem estimulando o interesse sobre o possível papel da referida doença hepática no risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares²².

Os critérios diagnósticos da SM que apresentaram associação com a DHGNA foram a CC, HDL-c e pressão arterial. Bitencourt *et al.*⁶ mostraram tendência semelhante ao avaliar as características clínicas e histológicas da DHGNA em obesos submetidos a cirurgia bariátrica, pois mais da metade dos casos apresentaram critérios diagnósticos para SM.

Diversos estudos têm mostrado que a localização da gordura corporal na região abdominal, independentemente da quantidade de gordura total do indivíduo, é fator preditor independente para o acúmulo de gordura no hepatócito e, portanto, determinante na patogênese da DHGNA^{23,24}. A CC é considerada mais sensível a alterações metabólicas e/ou morbimortalidade cardiovascular do que o simples aumento do peso corporal medido pelo IMC²¹.

No presente estudo, a CC apresentou média significativamente mais elevada no grupo com a doença. Essa associação é explicada pela natureza lipolítica da gordura visceral, devido a menor sensibilidade à insulina e maior concentração de β -receptores nessa região, e por sua proximidade do sistema porta²⁵. A gordura visceral é drenada diretamente no sistema porta, expondo o fígado a grandes quantidades de ácidos graxos livres, o que aumenta a síntese hepática de triglicerídeos, podendo também diminuir sua capacidade de secretá-los, causando acúmulo no hepatócito²⁶.

A importância em se monitorar a CC em indivíduos com DHGNA foi descrita no estudo de Yoo²⁷, no qual se sugeriu que esse componente pode ser utilizado na triagem da DHGNA, em adultos coreanos, por meio de valores específicos para rastreamento da doença.

A única fração lipídica e o fator diagnóstico da SM que se relacionaram à presença da doença foi o HDL-c, que apresentou média significativamente mais baixa nos indivíduos com DHGNA. Geralmente, a hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-c são os distúrbios das frações lipídicas que mais se associam à presença da esteatose²⁸. Boza *et al.*²⁹ observaram média significativamente mais baixa de HDL-c nos indivíduos obesos classe III com DHGNA comparando com o grupo sem a doença, sendo esta a única variável da fração lipídica que teve associação com o diagnóstico da DHGNA. No estudo de Dixon *et al.*³⁰, que avaliou possíveis fatores preditores da DHGNA naqueles indivíduos, não se observou correlação de nenhuma fração lipídica com os estágios mais avançados da doença. Entretanto, foi observada correlação negativa fraca entre os níveis de HDL-c e o grau de esteatose simples, graduada de acordo com o comprometimento do parênquima lobular. Os autores sugerem que talvez a dislipidemia tenha maior impacto sobre a doença na obesidade classe I ou II e menor influência na classe III.

Marchesini *et al.*³¹, que estudaram os componentes da SM em 304 indivíduos com DHGNA, constataram que mais de 90% dos pacientes com algum grau de doença hepática possuem pelo menos um componente dessa síndrome, com aproximadamente $\frac{1}{3}$ dos indivíduos possuindo todos os componentes. Além disso, observaram maior prevalência da doença nos diabéticos, que está associada a 20 a 75% dos casos. No entanto, ela parece estar mais relacionada à RI do que à hiperglicemia.

No presente estudo, observou-se associação significativa entre a RI, identificada pelo índice HOMA-IR, e a presença da DHGNA. Provavelmente pelo acúmulo de gordura na região abdominal, anormalidades metabólicas como estas são muito prevalentes nestes indivíduos²¹, o que vai de acordo com estudos que sugerem a DHGNA como componente da SM, associada à adiposidade visceral e à RI^{23,32}.

A RI, tanto do tecido hepático quanto do tecido adiposo, tem sido fortemente associada à DHGNA^{33,34}, observando-se elevação da RI conforme aumenta a gravidade

da doença³⁵. Comparados com sujeitos controles, indivíduos com DHGNA possuem uma inibição da oxidação de ácidos graxos, refletida na diminuição da captação e utilização da glicose como combustível, o que sugere a possibilidade de que a RI possa ser um defeito intrínseco da doença e que a menor resposta à insulina nos adipócitos estimule a lipólise tecidual, contribuindo para o acúmulo progressivo de lipídios nos hepatócitos por um maior fluxo de ácidos graxos livres no fígado³⁶. Esses estoques de lipídios podem atingir níveis tóxicos e exacerbar a produção de espécies reativas de oxigênio no fígado, estimulando a multiplicação de macrófagos e a produção de TNF- α , que interferem também na sensibilidade insulínica³⁷. Assim, a peroxidação lipídica anormal resultará em dano hepático direto, com inflamação e até fibrose²¹.

Uma limitação do nosso estudo foi a maneira pela qual a RI foi avaliada. O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é o método considerado o padrão ouro para avaliação da RI, por permitir a avaliação da sensibilidade à insulina tanto no tecido hepático como nos tecidos periféricos. Entretanto, este método é pouco prático, e de alto custo para utilização em estudos de base-populacional ou mesmo na prática clínica³⁸. Até o momento, não há um método de investigação laboratorial da RI que seja capaz de preencher todos os critérios para ser universalmente aceito e utilizado: fornecimento de medidas suficientemente precisas para que seja possível comparar a RI entre indivíduos, fornecimento de medida que possa ser obtida independentemente da glicemia na qual está sendo conseguida, obtenção dos dados dentro da faixa fisiológica de ação insulínica, além de baixo custo e possibilidade de aplicação na prática clínica. O HOMA é um método simples e de baixo custo para avaliação da RI, mas possui algumas limitações. Neste modelo, a estimativa da RI é feita para a superfície corporal total, assumindo que a sensibilidade à insulina seria a mesma no fígado e nos tecidos periféricos. Há ainda críticas no que diz respeito à especificidade das técnicas para avaliação da insulina basal, o que pode ser corrigido pela utilização de metodologias específicas e padronizadas ou que não sofram influência dos níveis de pró-insulina. Questiona-se, ainda, a proporcionalidade entre a insulinemia e o grau de RI³⁹. Apesar das limitações, tem sido o método mais utilizado na avaliação da RI em estudos populacionais.

O dano hepático pode ser sinalizado por marcadores de lesão hepática AST, ALT e GGT. No presente estudo, as médias das variáveis AST e ALT, embora dentro dos valores de referência, foram significativamente mais elevadas naqueles com DHGNA. Além disso, observaram-se médias mais elevadas de ALT e GGT nos indivíduos com SM. O presente estudo não avaliou a gravidade da DHGNA, o que pode justificar o fato de não ter sido encontrada diferença nas médias dos demais testes de função e lesão hepática entre indivíduos com e sem SM, além de

explicar os valores médios das provas de função hepática estarem dentro da normalidade no grupo com a doença, uma vez que alterações mais graves nos testes de função e lesão hepática são observadas apenas em indivíduos com doença hepática avançada. Entretanto, dados publicados no “Third National Health and Nutrition Survey” refletem uma significativa associação entre concentrações elevadas de ALT e RI, *diabetes mellitus* tipo 2 e SM⁴⁰. Além disso, Koller *et al.*⁴¹ sugeriram que os marcadores de lesão hepática podem ser indicadores para rastreamento de indivíduos portadores de SM ou de seus componentes. No entanto, mais estudos devem ser conduzidos a fim de determinar a relação entre SM e gravidade da DHGNA.

CONCLUSÃO

No presente estudo, observou-se associação entre o diagnóstico da DHGNA e a SM. Os componentes da SM causam alterações metabólicas, como resistência insulínica e estresse oxidativo que podem contribuir para a progressão e agravamento da doença hepática. Portanto, a determinação e monitoramento desses componentes são de especial importância para o rastreamento da DHGNA.

REFERÊNCIAS

1. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev*. 2004;5:27-42.
2. Clain DJ, Lefkowitz JH. Fatty liver disease in morbidly obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 1987;16:239-52.
3. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28:155-61.
4. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis*. 2004;8:501-19.
5. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE *et al*. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastropylasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:222-6.
6. Bitencourt AGV, Cotrim HP, Alves E, Almeida AM, Barbosa DBV, Santos AS *et al*. Doença hepática gordurosa não alcoólica: características clínicas e histológicas em obesos graves submetidos à cirurgia bariátrica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007;37:224-30.
7. Scheen AJ, Luyckx FH. Obesity and liver disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16:703-16.
8. Adams LA, Lymp JE, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A *et al*. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113-21.
9. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R *et al*. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med*. 2006;23:403-9.
10. Gupta P, Amarapurkar D, Agal S, Bajjal R, Kulshrestha P, Pramanik S *et al*. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:854-8.
11. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. World Health Organ Tech Rep Ser. 1998; 894: 1-253.
12. Cuppari L, Sampaio, LR, Baxmann A, Kamimura MA. Avaliação Nutricional. In: Cuppari L. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. Nutrição clínica no adulto. UNIFESP. São Paulo: Manole; 2002. p.89-127.
13. Empena JP, Ducimetieri P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. *Circulation*. 2004;110:2781-5.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
15. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Prac*. 2006;72:219-20.

16. Buccini GS, Wolfthal DL. Valores de corte para índices de insulinoresistência, insulinosensibilidade e insulino secreção derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2008;45:3-21.
17. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G *et al.* Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study Diabetes. 1998;47:1643-9.
18. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care.* 2000;23:171-5.
19. The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
20. Ferreira VSG, Pernambuco RB, Lopes EP, Morais CN, Rodrigues MC, Arruda MJ *et al.* Frequência e fatores de risco associados à doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes com diabetes melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54:362-8.
21. Soler GLN, Silva AWSM, Silva VCG, Teixeira RJ. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Rev SOCERJ.* 2008;21:94-100.
22. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007;191:235-40.
23. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN *et al.* Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1513-7.
24. Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudeheim JL, Farinara E, Russel M *et al.* Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology.* 2004;39:754-63.
25. Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med.* 1995;27:435-8.
26. Björntorp, P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev.* 2001;2:73-86.
27. Yoo HJ, Park MS, Lee CH, Yang SJ, Kim TN, Lim KI *et al.* Cutoff points of abdominal obesity indices in screening for non-alcoholic fatty liver disease in Asians. *Liver Int.* 2010;30:1189-96.
28. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Maccioni D *et al.* Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:588-94.
29. Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P *et al.* Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg.* 2005;15:1148-53.
30. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001;121:91-100.
31. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini *et al.* Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003;37:917-23.
32. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab.* 2000;26:98-106.
33. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A *et al.* Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3023-8.
34. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, Lasio R *et al.* Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3498-504.
35. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S *et al.* Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1578-82.
36. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4753-61.
37. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003;37:1202-19.
38. Ruano M, Silvestre V, Castro R, García-Lescún MC, Aguirrecoia E, Marco A *et al.* HOMA, QUICKI and MFm to measure insulin resistance in morbid obesity. *Obes Surg.* 2006;16:549-53.
39. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:208-15.
40. Liangpunsakul S, Chalasani N. Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the Third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). *Am J Med Sci.* 2005;329:111-6.
41. Koller T, Kellerová J, Hlavaty T, Huorka M, Payer J. Prevalence of liver disease markers among patients with metabolic risk factors. *Vnitr Lek.* 2010;56:183-9.